

Dexaméthasone Galepharm

Composition

Principe actif: Dexamethasonum (9-fluoro-16- α -méthylprednisolone).

Excipients: Excipients pro compresso.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimé sécable à 1 mg ou 4 mg de dexaméthasone.

Indications/Possibilités d'emploi

Œdème cérébral (déclenché par: tumeur cérébrale, traumatisme crâniocérébral, hémorragie intracérébrale, intervention neurochirurgicale, abcès cérébral, encéphalite, méningite, radiolésions). Poussées aiguës de polyarthrite rhumatoïde ne pouvant être suffisamment maîtrisées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Asthme bronchique sévère. Erythrodermie aiguë. Poussées aiguës de pemphigus vulgaire, traitement initial d'eczémas aigus incontrôlables. Poussées aiguës de sarcoïdose cutanée ou de rectocolite hémorragique. Maladies infectieuses sévères (seulement en association avec des antibiotiques), traitement palliatif de tumeurs malignes. Prophylaxie et traitement du vomissement induit par les cytostatiques. Syndrome génitosurrénal congénital (mais seulement en traitement simultané avec un minéralocorticoïde).

Posologie/Mode d'emploi

La dexaméthasone est administrée en posologie individuelle en tenant compte aussi bien de la gravité et de l'évolution de la maladie et de la réponse du patient, que de la durée probable de la médication.

La dose journalière est à administrer en une seule fois le matin (traitement circadien). En cas d'œdème cérébral ou dans le cadre d'un traitement palliatif et anti-émétique, il peut être nécessaire de fractionner la dose journalière en 2-4 prises.

Les comprimés de Dexaméthasone Galepharm devraient être pris chaque fois après les repas avec un peu de liquide et sans les mâcher.

Afin de diminuer les effets indésirables, il convient, dès que l'état du patient le permet, de réduire la posologie élevée initiale par petits paliers (à intervalle de quelques jours). La dose d'entretien de la dexaméthasone ne dépasse d'ordinaire pas 0,5-1 mg par jour.

En cas d'œdème cérébral, on commence le plus souvent dans les cas sévères avec l'administration intraveineuse de dexaméthasone puis passe, s'il y a amélioration, au traitement oral de 4-16 mg par jour. Dans les cas plus légers, l'administration orale de 2-8 mg suffit le cas échéant.

Dose initiale de 4-16 mg lors de poussées aiguës de polyarthrite rhumatoïde ne pouvant être suffisamment maîtrisées sous anti-inflammatoires non stéroïdiens, lors d'asthme bronchique sévère, lors d'érythrodermie aiguë, lors de poussées aiguës de pemphigus vulgaire, de sarcoïdose cutanée ou de

rectocolite hémorragique, en début de traitement d'eczémas aigus incontrôlables. Pour le traitement à long terme prévu à la suite de celui d'une poussée aiguë, il convient de remplacer la dexaméthasone par la predniso(lo)ne.

Lors de maladies infectieuses graves (seulement en association avec des antibiotiques), 8-16 mg par jour pendant 2-3 jours au total avec rapide diminution de la dose.

En traitement palliatif de tumeurs malignes, dose initiale de 8-16 mg, dose d'entretien de 4-12 mg par jour.

En prévention et traitement de vomissements induits par des cytostatiques, 8 mg p.o. un jour avant le traitement cytostatique prévu, puis 8-12 mg i.v. en début de traitement et 16-24 mg p.o. par jour pendant 2 jours en tout.

Chez les adolescents et adultes atteints de syndrome génitosurrénal congénital, 0,5-1,5 mg par jour en traitement inhibiteur à long terme, mais uniquement avec administration simultanée de minéralocorticoïdes.

La linéarité de dose des comprimés de 1 mg par rapport à ceux de 4 mg n'est pas étudiée.

Traitement à long terme

La réaction au stress altérée sous traitement à long terme de glucocorticoïdes rend nécessaire une adaptation de la dose de corticoïdes aux conditions de stress:

Lors de maladies générales: doublement, voire triplement de la dernière dose administrée.

En cas de petites interventions: 100 mg d'hydrocortisone i.v. avant l'intervention.

En cas d'interventions de moyenne importance: 100 mg d'hydrocortisone i.v. avant l'opération, puis 100 mg d'hydrocortisone toutes les 6 heures pendant 24 heures.

En cas d'opérations chirurgicales importantes: 100 mg d'hydrocortisone avant le début de l'opération, puis encore toutes les 6 heures pendant au moins 72 heures. Traitement ultérieur selon l'évolution.

Lorsque la Dexaméthasone Galepharm doit remplacer un autre glucocorticoïde, il convient de tenir compte des doses équivalentes (voir «Propriétés/Effets»).

Pédiatrie

La posologie doit être adaptée à la gravité de la maladie et à la réponse du patient plutôt qu'à son âge, son poids ou sa taille. Chez les enfants en bas âge et les enfants de 0-11 ans, des doses inférieures à celles d'un adulte sont généralement suffisantes. Après réponse satisfaisante, la dose de dexaméthasone est à diminuer progressivement jusqu'à la plus faible dose possible et le traitement est à arrêter le plus tôt possible.

Lors de tableaux cliniques sévères, l'administration i.v. de dexaméthasone devient généralement nécessaire. Si le passage à l'administration orale est possible, la posologie doit correspondre à celle de la posologie i.v. On recommande les posologies suivantes.

Poussée aiguë d'une polyarthrite rhumatoïde ne pouvant être suffisamment maîtrisée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens: 0,15-0,45 mg/kg par jour (courte perfusion de 3 mg/kg de dexaméthasone dans des situations menaçant le pronostic vital).

Asthme bronchique sévère: 0,15-0,3 mg/kg par jour pendant quelques jours, à plus long terme 0,03-0,04 mg par jour.

Poussées aiguës de dermatoses sévères p. ex. érythrodermie, pemphigus vulgaire, eczémas incontrôlables, sarcoïdose cutanée): posologie selon gravité, forte dose journalière de 0,3-0,45 mg/kg, dose journalière moyenne de 0,15 mg/kg.

Maladies infectieuses sévères (seulement en association avec des antibiotiques): initialement 3 mg/kg, puis 8 prises de 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Prophylaxie et traitement de vomissements induits par les cytostatiques: 2-4 mg env. 30 min avant l'administration du cytostatique, puis 2-4 mg env. 6-8 heures après la chimiothérapie.

Contre-indications

Ne pas utiliser le médicament en cas d'hypersensibilité à l'un des ses excipients.

Lors d'un usage prolongé au-delà d'une situation d'urgence et d'une substitution, la Dexaméthasone Galepharm est contre-indiquée dans les cas suivants:

herpès simplex, zona (phase virémique), herpès cornéen, varicelle, env. 8 semaines avant et 2 semaines après vaccination, poliomyélite à l'exception de sa forme bulbo-encéphalitique, lymphomes après vaccination BCG, ulcères gastriques et duodénaux, ostéoporose sévère, anamnèse psychiatrique, amibiase, mycoses systémiques, glaucome à angle ouvert et étroit.

Mises en garde et précautions

D'éventuelles complications sous corticothérapie dépendent de l'importance de la posologie et de la durée de la médication. C'est pourquoi il convient d'évaluer individuellement pour chaque patient le bénéfice et le risque concernant le dosage et la durée du traitement, tout en déterminant également l'indication d'une thérapie quotidienne ou intermittente.

Un traitement prolongé ne saurait s'instituer sans évaluation soigneuse du bénéfice et du risque. S'il devait s'avérer nécessaire, les patients sont à surveiller étroitement quant aux signes rendant nécessaire une diminution de la posologie ou un arrêt de la médication.

L'administration parentérale de glucocorticoïdes doit être réservée aux situations d'urgence. Comme toute autre thérapie aux glucocorticoïdes, le traitement par Dexaméthasone Galepharm ne doit pas être interrompu brusquement, mais se terminer en diminuant la dose journalière lentement, par paliers successifs, afin d'éviter une recrudescence de la maladie et une insuffisance surrénale.

Un traitement prolongé de plus de 2 semaines peut entraîner, en freinant la libération d'ACTH, une insuffisance surrénale allant jusqu'à l'atrophie du cortex surrénalien. La perte de fonction de ce dernier peut durer un an ou plus et signifie pour le patient un risque menaçant le pronostic vital lors de situations de stress et de surcharge.

En cas d'œdème cérébral et d'asthme bronchique aigu, la Dexaméthasone Galepharm n'est pas à administrer en remplacement d'un traitement conventionnel, mais comme adjuvant de ce dernier.

Lors d'affections chroniques des voies respiratoires sans complications, il ne faut pas utiliser des glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes peuvent masquer les signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent survenir sous traitement aux glucocorticoïdes. Lors de maladies infectieuses sévères, il convient de veiller à une protection antibiotique ou chimiothérapeutique suffisante.

En traitement palliatif de tumeurs malignes, les glucocorticoïdes sont généralement administrés en complément d'un traitement antitumoral spécifique.

En cas de syndrome génitosurrénal congénital, la Dexaméthasone Galepharm ne peut être administrée que conjointement avec un minéralocorticoïde. Chez les patients atteints d'une forme hypertensive de ce syndrome, il convient d'utiliser, en raison du risque de surdosage et du retard de croissance, un glucocorticoïde de plus courte demi-vie que la dexaméthasone (p. ex. prednisone).

Une varicelle survenant pendant une corticothérapie systémique peut avoir une évolution grave avec issue mortelle, notamment chez les enfants. Elle exige un traitement immédiat, p. ex. à l'aciclovir i.v. Chez les patients à risque, l'aciclovir prophylactique ou une immunoprophylaxie passive au moyen d'immunoglobuline antivarielle-zona est indiquée.

La prudence est en outre de rigueur lors de:

- tuberculose d'organes (en anamnèse aussi), car les glucocorticoïdes peuvent l'activer. Une amibiase latente est à exclure avant le traitement (voir «Contre-indications»), et les patients atteints de tuberculose latente devraient recevoir des tuberculostatiques à titre préventif pendant un traitement prolongé aux glucocorticoïdes;
- diabète sucré, car la tolérance au glucose peut être diminuée;
- hypothyroïdie et cirrhose du foie, car l'effet des glucocorticoïdes est renforcé dans ces cas;
- tendance aux thromboses;
- infarctus du myocarde récent;
- hypertension sévère et insuffisance cardiaque;
- myasthénie grave et administration simultanée d'inhibiteurs de la cholinestérase, car dans ces cas, l'effet de ces inhibiteurs est diminué et le risque d'une crise de myasthénie augmente (les inhibiteurs de la cholinestérase sont à arrêter autant que possible 24 heures avant l'administration d'un corticoïde);
- patients gériatriques et en postménopause à cause du risque élevé d'ostéoporose, chez lesquels, en cas de survenue d'une ostéoporose, le traitement aux glucocorticoïdes devrait être interrompu – sauf en cas d'indication vitale;
- l'association de glucocorticoïdes et de salicylate en traitement à long terme à cause du risque élevé d'hémorragies et d'ulcérations gastro-intestinales pouvant aller jusqu'à la perforation, mais en diminuant alors prudemment la dose de glucocorticoïdes car des intoxications aux salicylates peuvent se produire (voir «Interactions»);

- chez les enfants en bas âge et enfants, chez lesquels il faut surveiller étroitement la croissance et le développement en raison du risque de fermeture prématurée des épiphyses lors d'un traitement prolongé aux glucocorticoïdes.

Interactions

Médicaments	Modifications d'effet
Salidiurétiques, amphotéricine	Excrétion potassique accrue
Rifampicine, phénytoïne, barbituriques	Effet corticoïde diminué par l'augmentation de la clairance
Anti-inflammatoires non stéroïdiens/antirhumatismaux/salicylates	Diminution du taux plasmatique des salicylates par augmentation de la clairance, risque augmenté d'hémorragies, d'ulcérations et de perforations gastro-intestinales
Estrogènes	Augmentation possible de l'effet corticoïde par diminution de la clairance
Vaccination avec des vaccins inactivés	Possibilité d'une immunisation insuffisante
Inhibiteurs de la cholinestérase	Diminution de l'inhibition de la cholinestérase
Glycosides cardiaques	Effet accru du glycoside par la carence en potassium
Antidiabétiques oraux, insuline	Moindre diminution de la glycémie, augmentation possible des besoins en antidiabétiques
Dérivés de la coumarine	Moindre effet anticoagulant, tendance aux saignements augmentée
Praziquantel	Diminution possible de la concentration sanguine de praziquantel
Atropine et autres anticholinergiques	Risque d'une augmentation supplémentaire de la pression intra-oculaire

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Les expérimentations animales ont montré des effets indésirables sur le fœtus, il n'existe pas d'études humaines contrôlées. Comme tous les glucocorticoïdes, la dexaméthasone passe aussi la barrière placentaire. En traitement à long terme pendant la grossesse, les troubles de croissance intra-utérine p. ex. ne sont donc pas à exclure. Lors d'un traitement en fin de grossesse, il existe un risque pour le fœtus d'une atrophie corticosurrénale qui peut rendre nécessaire un traitement de substitution progressivement dégressif chez le nouveau-né.

C'est pourquoi la Dexaméthasone Galepharm, comme tous les glucocorticoïdes, ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse, surtout dans les trois premiers mois, à moins d'être absolument nécessaire. Dans le cas d'une indication existante, il vaut mieux préférer la prednisolone (ou la prednisone) à tous les autres glucocorticoïdes, notamment fluorés, parce que leur passage placentaire est le plus faible.

Lors d'une grossesse suspectée ou constatée, il faut immédiatement informer le médecin.

Les enfants dont la mère a été traitée pendant sa grossesse par de fortes doses de glucocorticoïdes devraient être étroitement surveillés quant à des signes d'hypocorticisme.

Allaitement

Comme tous les autres glucocorticoïdes, la dexaméthasone passe dans le lait maternel en quantités très faibles, susceptibles d'altérer entre autres la fonction corticosurrénale et la croissance du nourrisson. Les mères recevant des glucocorticoïdes pendant l'allaitement devraient donc sevrer l'enfant.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Surtout en début de traitement, la Dexaméthasone Galepharm peut modifier l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines. Cet effet est principalement dû à des modifications de l'humeur, de l'impulsivité et de la faculté de concentration.

Effets indésirables

Les effets indésirables de la dexaméthasone dépendent de la posologie et de la durée du traitement ainsi que de l'âge, du sexe et de l'affection de base du patient.

Le risque d'effets indésirables est faible lors d'une corticothérapie de courte durée. Il faut cependant considérer que des hémorragies intestinales (souvent dues au stress) peuvent évoluer à bas bruit durant une corticothérapie.

Lors d'un traitement de longue durée et à doses élevées, les effets secondaires connus des glucocorticoïdes peuvent se manifester.

Infections et infestations

Augmentation du risque d'infections.

Troubles du système immunitaire

Inhibition de processus immunitaires.

Réactions occasionnelles d'hypersensibilité dans des cas isolés.

Troubles endocriniens

Syndrome de Cushing (visage lunaire, obésité facio-tronculaire). Dans ce cas, la dose est à diminuer progressivement.

En inhibant la libération d'ACTH, la dexaméthasone peut causer une insuffisance allant jusqu'à l'atrophie corticosurrénale. La perte de fonction du cortex surrénal peut durer une année ou plus et signifie pour le patient un risque menaçant le pronostic vital dans des situations de stress et de surcharge.

Retard de croissance chez les enfants.

Glycémie augmentée (diminution de la tolérance au glucose), diabète.

Rétention sodique avec formation d'œdèmes.

Troubles métaboliques et alimentaires

Excrétion augmentée du potassium, du calcium et des phosphates.

Troubles psychiques et du système nerveux

Troubles psychiques et neurologiques, pression intracrânienne accrue avec stase papillaire (pseudotumeur cérébrale).

Troubles oculaires

Augmentation de la pression intra-oculaire (glaucome); trouble du cristallin (cataracte).

Troubles fonctionnels cardiovasculaires

Elévation de la pression artérielle.

Augmentation du risque de thrombose.

Troubles gastro-intestinaux

Ulcères peptiques de l'estomac et du duodénum. Inflammation du pancréas.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Vergetures pourpres (striae rubrae), pétéchies, ecchymoses, acné stéroïde, cicatrisation retardée.

Troubles fonctionnels de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os

Faiblesse musculaire, ostéoporose, nécroses osseuses aseptiques (têtes humérale et fémorale).

Troubles des organes génitaux et des seins

Troubles de la sécrétion hormonale (absence de règles, pilosité anormale, impuissance).

A l'exception de l'ostéoporose, de la nécrose osseuse aseptique, des troubles de croissance chez l'enfant, du glaucome, de la cataracte et des striae rubrae, les effets secondaires possibles sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement par la dexaméthasone en fonction de la dose et de la durée d'administration.

Surdosage

La toxicité aiguë des glucocorticoïdes est faible, des intoxications dues à un surdosage aigu de glucocorticoïdes n'ont été que rarement observées jusqu'ici. Dans le cas d'un surdosage, il n'existe aucun antidote spécifique, le traitement est symptomatique.

Propriétés/Effets

Code ATC: H02AB02

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes se situe à plusieurs niveaux.

La dexaméthasone se lie à des récepteurs intracellulaires et les stimule. Le complexe activé du glucocorticoïde et du récepteur migre dans le noyau de la cellule où il induit ou bloque, sur des sites de liaison spécifiques de l'ADN, la synthèse de certaines protéines.

- Parmi les protéines dont la synthèse est induite figurent entre autres la lipocortine 1 qui inhibe la phospholipase A2 dont le rôle est important dans la réaction inflammatoire, et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui intervient dans le cycle régulateur de la pression artérielle.
- Parmi les protéines dont la synthèse est inhibée figurent diverses cytokines (p. ex. TNF-alpha, les interleukines 2 et 6) qui stimulent des cellules du système immunitaire, ainsi que différentes enzymes pro-inflammatoires (p. ex. la collagénase). L'induction de la NO-synthétase et de la cyclo-oxygénase est également inhibée.

Outre ces mécanismes génomiques qui commencent après une période de latence d'une demi-heure à plusieurs heures, il y a des effets plus rapides qui se manifestent en partie déjà à faible concentration plasmatique (p. ex. suppression de la sécrétion endogène de cortisol) et d'autres qui n'interviennent qu'à de plus fortes concentrations (p. ex. stabilisation membranaire). Le mécanisme le plus probable de ces dernières comprend comme événement initial l'incorporation du glucocorticoïde dans la membrane cellulaire.

Pharmacodynamique

La dexaméthasone exerce un puissant effet anti-inflammatoire, un effet antiallergique (anti-œdémateux) et immunosuppresseur, elle accélère le métabolisme des hydrates de carbone, stimule la microcirculation (stabilisation de l'irrigation cérébrale) et s'avère un antitoxique non spécifique (protection membranaire).

L'effet minéralocorticoïde de la dexaméthasone est très faible

La dose anti-inflammatoire équivalente relative de la dexaméthasone par rapport à d'autres glucocorticoïdes est la suivante: 1 mg de dexaméthasone = 6 mg de triamcinolone ou de méthylprednisolone = 7,5 mg de prednisone ou de prednisolone = 30 mg d'hydrocortisone = 35 mg de cortisone.

Effet clinique

Comme d'autres glucocorticoïdes, la dexaméthasone est utilisée dans un large éventail d'indications. En raison de sa longue demi-vie biologique, elle s'avère particulièrement appropriée dans les indications nécessitant une action glucocorticoïde continue. Dans certaines indications, la dexaméthasone est préférée en raison de son faible effet minéralocorticoïde.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, la dexaméthasone est absorbée rapidement et complètement dans l'estomac et la partie proximale de l'intestin grêle. Les pics plasmatiques apparaissent entre la première et la deuxième heure. La biodisponibilité de la dexaméthasone en administration orale est d'env. 80-90%.

L'effet pharmacologique maximum n'est cependant obtenu que 6-24 heures après l'administration. La linéarité de dose entre le comprimé à 1 mg et celui à 4 mg n'est pas étudiée.

Distribution

En fonction de la dose, la dexaméthasone est liée jusqu'à environ 80% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Après de très fortes doses, la majeure partie circule dans le sang sous forme libre, c'est-à-dire non liée aux protéines. Le volume de distribution de la dexaméthasone est de 0,6-0,8 l/kg. En cas d'hypoalbuminémie, la proportion du corticoïde libre (actif) augmente.

La dexaméthasone passe aussi bien la barrière hémato-encéphalique que placentaire et parvient dans le lait maternel.

Métabolisme

La dexaméthasone est éliminée principalement sous forme inchangée par les reins. Chez l'homme, seule une faible partie subit une hydrogénation ou une hydroxylation des molécules avec comme métabolites principaux l'hydroxy-6-dexaméthasone et la dihydro-20-dexaméthasone. Dans le foie humain, 30-40% des molécules de la dexaméthasone se conjuguent à l'acide glucuronique ou à l'acide sulfurique et se retrouvent sous cette forme dans l'urine.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de la dexaméthasone est de 3-5 heures, mais la demi-vie biologique est sensiblement plus longue, soit de 36-72 heures. La clairance plasmatique est de 2-5 ml/min/kg chez l'adulte.

Cinétique pour certains groupes de patients

Lésions rénales: l'élimination n'est pas sensiblement influencée.

Affections hépatiques sévères (p. ex. hépatite, cirrhose hépatique), hypothyroïdie: demi-vie d'élimination prolongée.

Grossesse: demi-vie d'élimination prolongée.

Nouveau-nés: Clairance plasmatique plus faible que chez les enfants et les adultes.

Voir rubrique «Interactions».

Données précliniques

Toxicité aiguë/chronique

Les glucocorticoïdes ont une toxicité aiguë très faible. Il n'existe pas de données sur leur toxicité chronique chez l'homme et l'animal.

Cancérogénicité

Il n'existe pas d'études à long terme sur animal concernant un potentiel tumorigène.

Mutagénité

La dexaméthasone est insuffisamment étudiée quant à des effets mutagènes. Il existe des indices provisoires d'un potentiel mutagène dont l'importance n'a pas été élucidée jusqu'ici.

Toxicité pour la reproduction

En expérimentation animale, la dexaméthasone provoque chez les souris, les rats, les hamsters, les lapins et les chiens des fentes palatines, ainsi que d'autres malformations dans une moindre mesure.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Sous traitement par la Dexaméthasone Galepharm, les valeurs de laboratoire suivantes peuvent être modifiées:

Valeurs sanguines et sériques

Diminuées: VS/temps de coagulation (Lee White)/acide urique/testostérone/potassium/TSH/thyroxine/T3.

Augmentées: glucose/cholestérol/sodium/chlorures.

Valeurs urinaires

Diminuées: 17-cétostéroïdes.

Augmentées: créatinine/calcium/glucose (en cas de prédisposition).

Stabilité

Les comprimés de Dexaméthasone Galepharm ne doivent être utilisés que jusqu'à la date signalée par «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver à la température ambiante (15-25 °C) à l'abri de la lumière dans l'emballage original.

Tenir hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

57'974 (Swissmedic)

Présentation

Dexaméthasone Galepharm comprimés 1 mg:	20 comprimés avec rainure de division
Dexaméthasone Galepharm comprimés 1 mg:	100 comprimés avec rainure de division
Dexaméthasone Galepharm comprimés 4 mg:	20 comprimés avec rainure de division
Dexaméthasone Galepharm comprimés 4 mg:	100 comprimés avec rainure de division

Titulaire de l'autorisation

Galepharm, 8700 Küsnacht.

Mise à jour de l'information

Mai 2007